

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

008084570

WPI Acc No: 1989-349682/198948

**Freeze drying of biological and pharmaceutical materials - by sealing in hydrophobic semipermeable membrane container and freeze drying**

Patent Assignee: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH (BOEF ); ROCHE DIAGNOSTICS GMBH (HOFF )

Inventor: BERGMANN T; BRUSTMANN H

Number of Countries: 020 Number of Patents: 015

Patent Family:

| Patent No   | Kind | Date     | Applicat No | Kind | Date     | Week   |   |
|-------------|------|----------|-------------|------|----------|--------|---|
| EP 343596   | A    | 19891129 | EP 89109246 | A    | 19890523 | 198948 | B |
| DE 3817906  | A    | 19891130 | DE 3817906  | A    | 19880526 | 198949 |   |
| DK 8902525  | A    | 19891127 |             |      |          | 199007 |   |
| FI 8902563  | A    | 19891127 |             |      |          | 199010 |   |
| JP 2029256  | A    | 19900131 | JP 89131693 | A    | 19890526 | 199011 |   |
| HU 52617    | T    | 19900730 |             |      |          | 199035 |   |
| DD 283864   | A    | 19901024 |             |      |          | 199113 |   |
| EP 343596   | B    | 19920304 |             |      |          | 199210 |   |
| DE 58900902 | G    | 19920409 | DE 3817906  | A    | 19880526 | 199216 |   |
| JP 92050830 | B    | 19920817 | JP 89131693 | A    | 19890526 | 199237 |   |
| ES 2030556  | T3   | 19921101 | EP 89109246 | A    | 19890523 | 199248 |   |
| FI 91442    | B    | 19940315 | FI 892563   | A    | 19890525 | 199414 |   |
| US 5309649  | A    | 19940510 | US 89353746 | A    | 19890517 | 199418 |   |
|             |      |          | US 91782672 | A    | 19911025 |        |   |
|             |      |          | US 92940050 | A    | 19920903 |        |   |
| CA 1337974  | C    | 19960123 | CA 600212   | A    | 19890519 | 199615 |   |
| DK 173643   | B    | 20010514 | DK 892525   | A    | 19890524 | 200135 |   |

Priority Applications (No Type Date): DE 3817906 A 19880526

Cited Patents: 1.Jnl.Ref; A3...9009; CH 394945; FR 2284842; GB 995930;

No-SR.Pub; US 3391466

Patent Details:

| Patent No | Kind | Lan | Pg | Main IPC | Filing Notes |
|-----------|------|-----|----|----------|--------------|
|-----------|------|-----|----|----------|--------------|

|           |   |   |   |  |  |
|-----------|---|---|---|--|--|
| EP 343596 | A | G | 4 |  |  |
|-----------|---|---|---|--|--|

Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

|           |   |  |  |  |  |
|-----------|---|--|--|--|--|
| EP 343596 | B |  |  |  |  |
|-----------|---|--|--|--|--|

Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

|             |   |   |             |                            |
|-------------|---|---|-------------|----------------------------|
| JP 92050830 | B | 4 | A61J-003/00 | Based on patent JP 2029256 |
|-------------|---|---|-------------|----------------------------|

|            |    |  |             |                           |
|------------|----|--|-------------|---------------------------|
| ES 2030556 | T3 |  | F26B-005/06 | Based on patent EP 343596 |
|------------|----|--|-------------|---------------------------|

|          |   |  |             |                                  |
|----------|---|--|-------------|----------------------------------|
| FI 91442 | B |  | F26B-005/06 | Previous Publ. patent FI 8902563 |
|----------|---|--|-------------|----------------------------------|

|            |   |   |             |                                |
|------------|---|---|-------------|--------------------------------|
| US 5309649 | A | 5 | F26B-013/30 | Div ex application US 89353746 |
|------------|---|---|-------------|--------------------------------|

Div ex application US 91782672

|            |   |  |             |  |
|------------|---|--|-------------|--|
| CA 1337974 | C |  | C12M-001/00 |  |
|------------|---|--|-------------|--|

|           |   |  |             |                                  |
|-----------|---|--|-------------|----------------------------------|
| DK 173643 | B |  | F26B-005/06 | Previous Publ. patent DK 8902525 |
|-----------|---|--|-------------|----------------------------------|

Abstract (Basic): EP 343596 A

A process for freeze drying esp. of biological or pharmaceutical materials under sterile conditions comprises (a) placing the material to be dried in a container whose sides consist at least partly of a hydrophobic, porous, germ-proof, water vapour-permeable membrane; (b) sealing the container and pressure tight; and (c) freeze drying the material in container under conventional conditions.

Pref. a membrane is used with pore size less than 0.5 mm (esp. by less than 0.2 mm), esp. pref. the membrane is a foil with the properties according to DIN 58953. In partic. the membrane is a semi-permeable paper (pref. of cellulose or cellulose derivs., esp. cellulose acetate) or a foil of a polymer (pref. polytetrafluoroethyl

or polypropylene).

USE/ADVANTAGE - The process is simpler than previous processes, and produces a sterile, freeze dried material, without the need for the expensive sterile conditions previously necessary in the drying plant and its environment. The process is almost as quick as carried out on open materials which are not sealed.

0/0

Abstract (Equivalent): EP 343596 B

A process for freeze drying esp. of biological or pharmaceutical materials under sterile conditions comprises (a) placing the material to be dried in a container whose sides consist at least partly of a hydrophobic, porous, germ-proof, water vapour-permeable membrane; (b) sealing the container and pressure tight; and (c) freeze drying the material in container under conventional conditions.

Pref. a membrane is used with pore size less than 0.5 mm (esp. by less than 0.2 mm), esp. pref. the membrane is a foil with the properties according to DIN 58953. In partic. the membrane is a semi-permeable paper (pref. of cellulose or cellulose derivs., esp. cellulose acetate) or a foil of a polymer (pref. polytetrafluoroethyl or polypropylene).

USE/ADVANTAGE - The process is simpler than previous processes, and produces a sterile, freeze dried material, without the need for the expensive sterile conditions previously necessary in the drying plant and its environment. The process is almost as quick as carried out on open materials which are not sealed. (4pp Dwg.No.0/0)

Abstract (Equivalent): US 5309649 A

Freeze drying biological or pharmaceutical material under sterile conditions, involves tightly enclosing the material in a sterile container of which the sides at least partly comprise a hydrophobic and porous membrane permeable to water vapour but impermeable to microorganisms. Freeze drying is done in non-sterile ambient environment.

Specifically the membrane is cellulose acetate, or a polymer cpd. such as PTFE or polypropylene. Pref. membrane pores size is less than 0.2 (most pref. less than 0.5) microns, and the membrane closes a tube, bag, trough, flask, ampoule or vial.

ADVANTAGE - Freeze drying plant need not be sterile.

Dwg.1/2

Derwent Class: A96; B04; J07; P33; Q31; Q76

International Patent Class (Main): A61J-003/00; C12M-001/00; F26B-005/06; F26B-013/30

International Patent Class (Additional): A01N-001/00; A23L-003/38; A23L-003/44; A61K-009/14; B01D-009/00; B01D-009/04; B01D-013/00; B65B-055/02; C12N-001/04; F26B-011/02



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

**0 343 596  
A2**

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 89109246.2

51 Int. Cl. 4: **F26B 5/06**

22 Anmeldetag: 23.05.89

30 Priorität: 26.05.88 DE 3817906

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
29.11.89 Patentblatt 89/48

54 Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: BOEHRINGER MANNHEIM GmbH  
Sandhofer Strasse 112-132  
D-6800 Mannheim Waldhof(DE)

72 Erfinder: Bergmann, Thomas, Dr. rer. nat.  
Frauenschuhrasse 3  
D-8122 Penzberg(DE)  
Erfinder: Brustmann, Herbert  
Nordbadstrasse 2 a  
D-8132 Tutzing(DE)

74 Vertreter: Huber, Bernhard, Dipl.-Chem. et al  
Möhlstrasse 22 Postfach 860 820  
D-8000 München 86(DE)

54 Verfahren und Behältnis zum Gefriertrocknen unter sterilen Bedingungen.

57 Zum Gefriertrocknen von insbesondere biologischem oder pharmazeutischem Material unter sterilen Bedingungen bringt man das zu trocknende Material in ein Behältnis, dessen Seiten zumindest teilweise aus einer hydrophoben, porigen, keimdichten, wasserdampfdurchlässigen Membran besteht, ein, verschließt das Behältnis druckfest und gefriertrocknet anschließend das Material in dem verschlossenen Behältnis unter üblichen Bedingungen.

EP 0 343 596 A2

### Verfahren und Behältnis zum Gefriertrocknen unter sterilen Bedingungen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Gefriertrocknen unter sterilen Bedingungen sowie ein Behältnis zum Durchführen des Verfahrens. Die Erfindung betrifft insbesondere das Trocknen von biologischem und/oder pharmazeutischem Material.

Bei biologischem und pharmazeutischem Material ist es häufig notwendig, die Substanzen bis zu ihrer Verwendung völlig trocken zu lagern. Meist sind diese empfindlichen Substanzen nur durch Gefriertrocknung zugänglich. Zudem besteht in der Regel die Notwendigkeit, diese Substanzen völlig frei von mikrobiologischen Keimen zu halten, und zwar sowohl wegen der durch Mikroben verursachten Zersetzung von biologischen Substanzen als auch, um mögliche Infektionen bei ihrer Verwendung zu verhindern.

Das Gefriertrocknen von biologischen und pharmazeutischen Substanzen ist allgemein bekannt (siehe auch Ullmanns Enzyklopädie der Technischen Chemie, 3. Aufl., Bd. I, S. 556 ff.). Dabei werden, um eine Kontamination des getrockneten Gutes mit Keimen und anderen Verunreinigungen zu vermeiden, aufwendige apparative und verfahrenstechnische Maßnahmen getroffen.

Beim Trocknen von pharmazeutischen Präparaten in Ampullen oder Fläschchen wird beispielsweise so vorgegangen, daß Fläschchen, die das gefrorene Gut enthalten, mit einem Bakterienfilter versehen werden und das Gut in den Fläschchen in einem ersten Trocknungsschritt so weit getrocknet wird, bis die Sublimation des gefrorenen Lösungsmittels abgeschlossen ist.

Anschließend wird in einem zweiten Trocknungsabschnitt, der sogenannten Nach- oder Resttrocknung, dem Gut die noch verbliebene Restfeuchtigkeit entzogen. Da dieser zweite Trocknungsschritt meist in einer besonderen Apparatur durchgeführt wird, müssen die Ampullen oder Phiole in einem weiteren kontaminationsempfindlichen Arbeitsgang der ersten Trocknungsapparatur entnommen und in die zweite Trocknungsapparatur eingebracht werden. Dazu werden die Bakterienfilter entfernt und durch eine mit einem Gummidiaphragma und einer Hohnadel versehenen Aluminiumkappe ersetzt. Nach einer je nach Art des zu trocknenden Gutes mehrtagigen Resttrocknung wird der Trockenraum mit einem Inertgas und mit leichtem Überdruck gefüllt und die Diaphragmaöffnung durch eine Vergußmasse möglichst dampfdicht verschlossen.

Da die Sublimationsgeschwindigkeit bei dieser Art der Gefriertrocknung nur etwa halb so groß ist wie diejenige von offen ausgebreitetem Material, wird die Gefriertrocknung von biologischem und pharmazeutischem Material auch auf Platten unter

sterilen Bedingungen durchgeführt. Dabei wird eine Lösung des zu trocknenden Gutes zuerst sterilisiert, beispielsweise durch Filtration über einen Sterilfilter, anschließend unter sterilen Bedingungen auf Platten gegossen und mittels bekannten Methoden gefriergetrocknet. Dieses Verfahren setzt jedoch voraus, daß die gesamte Gefriertrocknungsanlage sterilisierbar ist. Zudem ist es erforderlich, auch die Umgebung der Trocknungsanlage keimfrei zu halten.

Nach erfolgter Trocknung ist es notwendig, das Gut in der Trocknungsanlage selbst oder in ihrer Umgebung mit mechanischen Verfahren von den Platten unter sterilen Bedingungen zu entfernen und in ebenfalls sterile Aufbewahrungsbehältnisse zu füllen. Dieses Verfahren erfordert aufwendige Anlagen und sterile Räume sowie ein besonders sorgfältiges Arbeiten mit dem zu trocknenden bzw. dem bereits getrockneten Gut bis zu seiner gebrauchsfertigen Konfektionierung.

Die Erfindung hat nun zum Ziel, die oben aufgezeigten Nachteile zu überwinden und ein einfaches Verfahren bereitzustellen, mit dessen Hilfe ohne die oben angeführten aufwendigen Sterilitätsanforderungen an die Trocknungsanlage sowie an den diese umgebenden Raum ein steriles, gefriergetrocknetes Material gewonnen werden kann.

Dieses Ziel wird erfindungsgemäß dadurch erreicht, daß das zu trocknende Material unter sterilen Bedingungen in ein keimdicht verschließbares Behältnis eingebracht wird, dessen begrenzende Wandflächen zumindest teilweise aus einer keimdichten, porigen, Wasser in Dampfform durchlässigen hydrophoben Membran bestehen, daß das Behältnis keimdicht und druckfest verschlossen, insbesondere verklebt oder verschweißt, und das Material direkt in dem verschlossenen Behältnis unter üblichen Bedingungen gefriergetrocknet wird.

Die Erfindung beruht auf der überraschenden Erkenntnis, daß entgegen den Erwartungen der durch die Sublimation von Lösungsmittelmolekülen, insbesondere von Wassermolekülen, entstehende Dampfstrom, der vom zu trocknenden Gut hin zum Kondensator fließt, durch die im erfindungsgemäßen Verfahren verwendete Membran nur in geringem Umfang behindert wird. Somit läuft überraschenderweise das Gefriertrocknen von Material, das von der Membran umschlossen ist, nahezu gleich schnell ab wie das Gefriertrocknen desselben offenen, nichtverpackten Materials. Bei den erfindungsgemäß verwendeten Membranen handelt es sich um hydrophobe Membranen, die Poren enthalten, die einerseits für Wasserdampf durchlässig, andererseits jedoch so klein sind, daß sie von Mikroorganismen nicht mehr passiert werden können.

nen. Solche Poren haben vorzugsweise eine Größe von  $\leq 0,5 \mu\text{m}$ , insbesondere von  $\leq 0,2 \mu\text{m}$ . Vorzugsweise werden erfindungsgemäß Membranen verwendet, die auch noch im nassen Zustand unter den jeweiligen Verfahrensbedingungen reißfest sind. Allerdings ist das erfindungsgemäße Verfahren auch mit weniger stabilen Membranen durchführbar, sofern diese mit einem Trägermaterial verstärkt sind oder nicht übermäßig mechanisch beansprucht werden.

Der im erfindungsgemäßen Verfahren jeweils gewählte Anteil der Membran an der Wandfläche des verwendeten Behältnisses hängt von den jeweils gewählten Bedingungen und der Trocknungsdauer ab und kann vom Fachmann mittels einfachem Ausprobieren leicht herausgefunden werden. In einer erfindungsgemäß bevorzugten Ausführungsform besteht die gesamte Wandfläche aus der Membranfolie, in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform etwa zur Hälfte. Überraschenderweise ist das erfindungsgemäße Verfahren auch noch dann vorteilhaft durchführbar, wenn die Wandfläche auch nur zu 10 % aus der Membranfolie besteht.

Im besonderen eignen sich halbdurchlässige Papiere aus Cellulose und üblichen Cellulosederivaten, wie Celluloseacetat. Vorzugsweise finden erfindungsgemäß auch Membranen aus Folien von Polymerverbindungen, wie Polytetrafluorethylen oder Polypropylen, Verwendung. Ganz besonders eignen sich als wasserdampfdurchlässige Membranen auch Folien aus Sterilisationspapier nach DIN 58 953, die somit als Teil der Beschreibung gilt. In weiteren bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung werden Goretex- und ähnliche Membranen oder auch handels übliche Folienschläuche eingesetzt, wie sie von der Firma Vihuri OY, Wipack, Finnland, unter der Bezeichnung "Medioplast" vertrieben werden. Im Prinzip ist jede Folienmembran unabhängig von ihren Bestandteilen verwendbar, sofern sie die in der DIN-Norm 58 953 angegebenen Anforderungen bezüglich Keimdichte, Luftdurchlässigkeit und insbesondere Festigkeit erfüllt.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird das erfindungsgemäße Verfahren mit einem Beutel oder Schlauch durchgeführt, der vorzugsweise aus zwei an ihren Rändern miteinander dicht und druckfest verbundenen Wänden besteht, wovon die eine Wand aus flüssigkeitsdichtem Material besteht und die andere Wand von der Membran gebildet wird.

Die Membran ist mit dem Gefäß vorzugsweise verschweißt oder verklebt. Als Gefäße eignen sich erfindungsgemäß besonders Wannen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform besteht die Wanne aus flüssigkeitsdichtem Kunststoff und hat vorzugsweise eine Wandstärke von 0,5 bis 1 mm.

Die günstigsten Trocknungsbedingungen, wie Druck, Temperatur und Menge, sind abhängig von dem jeweils zu trocknenden Material, der Dicke der Membran sowie der Größe und Anzahl ihrer Poren und müssen durch übliches und einfaches Ausprobieren für das jeweilige Material und die Verpackung bestimmt werden.

Im folgenden wird die Erfindung anhand einiger Ausführungsbeispiele näher erläutert.

### Beispiel 1

Die Prüfung der Keimdichte einer Membran wurde gemäß DIN 58 953 so durchgeführt, daß Mikroorganismen in Wassertropfen auf die Probestücke gebracht wurden und nach dem Antrocknen der Wassertropfen untersucht wurde, ob Mikroorganismen auf die Unterseite der Probestücke durchgetreten sind.

Die zu prüfende Membranfolie wurde in Quadrate von etwa 50 mm Kantenlänge geschnitten. Die Probestücke wurden sterilisiert und getrocknet. Jedes Probestück der sterilisierten Membran wurde mit der Seite, die bei der Anwendung kontaminiert werden kann, nach oben auf eine sterilisierte Unterlage gelegt und mit 5 Tropfen zu je 0,1 ml (entsprechend  $10^6$  bis  $10^7$  Keimen) beimpft. Die Probestücke wurden bei Raumtemperatur von 20 bis 25 °C unter einer relativen Luftfeuchte von 40 bis 60 % gelagert. Die Tropfen müssen innerhalb von 6 h vollständig getrocknet sein. Jedes Probestück wurde mit der beimpften Fläche nach oben auf die Oberfläche einer Blutagarplatte (1,5 % Agar) gelegt, so daß die ganze Folienfläche mit dem Agar in Kontakt kam. Nach 5 bis 6 sec wurde das Papier entfernt. Die Platten wurden 16 bis 25 h bei 37 °C bebrütet. Weisen die mit solchen Folienproben behandelten Agarplatten kein Wachstum auf, gilt die Folie als ausreichend keimdicht. Weitere Angaben über die Prüfung der Keimdichtigkeit von Membranen, insbesondere die Herstellung von Testkeimsuspensionen, können dem Teil 6 der DIN-Norm 58 953 entnommen werden.

### Beispiel 2

Es wurde eine Nährlösung hergestellt, die aus 10 g Pepton, 5 g Glucose, 5 g NaCl, 0,084 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 0,187 g  $\text{Na}_2\text{-HPO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  und pyrogenfreiem Wasser ad 1,0 l bestand und die auf pH 7,0 eingestellt wurde. Anschließend wurde sie in einer verschlossenen Durchstichflasche endsterilisiert.

Zur Aufnahme der sterilen, zu lyophilisierenden Nährlösung wurde ein Klarsichtsterilbeutel, bestehend aus einer Klarsichtfolie und einem geeigneten Papier, angefertigt. Hierzu wurde von der handels-

üblichen Klarsichtsterilisierungsbeutelfolie der Firma Wipak Medical, Typ Steri-King R 47, die sich schlauchförmig, d.h. beiderseits verschweißt, sonst offen, auf einer Rolle (Breite der Rolle 400 mm) befindet, ein Stück von einer Länge von 800 mm abgeschnitten. Dieser Schlauch wurde an den beiden offenen Seiten zu einem Beutel mit einem handelsüblichen Follengerät verschweißt. Anschließend wurde dieser Beutel in einem Autoklaven mit Filterprogramm bei 123 °C und 2 bar Dampfdruck sterilisiert, der sterile Beutel mit der Klarsichtfolie nach unten zur besseren Handhabung in eine unsterile Blechwanne (VA-Blech, Abmessungen: Länge 800 mm, Breite 400 mm, Höhe 30 mm) gelegt und in einer Laminar-Flowbox unter sterilen Bedingungen mit einer desinfizierten Schere durch Abschneiden einer Ecke geöffnet. Durch diese Öffnung von etwa 30 mm zwischen Folie und Papier wurden 1,5 l der sterilen Nährlösung über einen in die Öffnung geschobenen sterilen Schlauch eingefüllt. Der so gefüllte Beutel wurde noch in der Laminar-Flowbox unter sterilen Bedingungen mittels eines handelsüblichen Folienschweißgeräts durch Verschweißen über Eck verschlossen.

Die gesamte Anordnung (Blechwanne, Beutel und sterile Nährlösung) wurde auf eine auf -45 °C vorgekühlte Platte einer handelsüblichen, nicht sterilisierbaren Gefriertrocknungsanlage der Firma Edwards + Kniese mit einer Gesamtstellfläche von 1,5 m<sup>2</sup> verbracht und die Lösung eingefroren. Nach vollständigem Einfrieren der Lösung unter nichtsterilen Bedingungen wurde bei einem Druck von 10<sup>-1</sup> torr und einer Plattentemperatur von 22 °C gefriergetrocknet und das Produkt bei 10<sup>-3</sup> torr, ebenfalls unter nichtsterilen Bedingungen, nachgetrocknet. Die Gesamttrocknungsdauer betrug ca. 72 h.

Das so erhaltene, als hellbraunes Pulver im Klarsichtsterilisierungsbeutel vorliegende gefriergetrocknete Gut wurde einschließlich Beutel in eine Laminar-Flowbox verbracht und in 1,5 l sterilem Wasser gelöst. Hierzu wurde auf der Papierseite die vorgesehene Einstichstelle mit Alkohol desinfiziert, mittels einer sterilen Kanüle und geeigneten sterilen Spritze insgesamt 1,5 l steriles Wasser in den Beutel gegeben, das getrocknete Gut gelöst und die Lösung in eine sterile Flasche überführt. Diese Lösung wurde 4 Tage bei 37 °C bebrütet und anschließend die Keimzahl der bebrüteten Lösung nach der Membranfiltermethode bestimmt.

Es zeigte sich, daß durch die Gefriertrocknung keine Keime eingeschleppt werden.

## Ansprüche

1. Verfahren zum Gefriertrocknen von insbesondere biologischem oder pharmazeutischem Material unter sterilen Bedingungen, **dadurch gekennzeichnet**, daß das zu trocknende-Material in ein Behältnis, dessen Seiten zumindest teilweise aus einer hydrophoben, porigen, keimdichten, wasserdampfdurchlässigen Membran besteht, eingebracht, das Behältnis druckfest verschlossen und das Material anschließend in dem verschlossenen Behältnis unter üblichen Bedingungen gefriergetrocknet wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Membran verwendet wird, deren Poren eine Größe von  $\leq 0,5 \mu\text{m}$  aufweisen.
3. Verfahren nach Anspruch 1 bis 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Membran verwendet wird, deren Poren eine Größe von  $\leq 0,2 \mu\text{m}$  aufweisen.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Membran eine Folie mit den Eigenschaften gemäß DIN 58 953 verwendet wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Membran aus halbdurchlässigem Papier, vorzugsweise aus Cellulose und Cellulosederivaten, verwendet wird.
6. Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Membran aus Celluloseacetat verwendet wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Membran eine Folie aus einer Polymerverbindung, vorzugsweise aus Polytetrafluorethylen oder Polypropylen verwendet wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Behältnis ein Schlauch oder Beutel verwendet wird, der vorzugsweise eine wasserundurchlässige Wand aufweist, die mit einer weiteren von der Membran gebildeten Wand druckfest verbunden ist.
9. Verfahren nach Anspruch 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Behältnis eine Flasche, Ampulle oder Phiole verwendet wird, die mit der Membran verschlossen ist.
10. Verfahren nach Anspruch 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Behältnis eine Wanne verwendet wird, die mit der Membran als Abdeckung druckfest verbunden ist.